UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 — N° 53

Le Traitement de la Coqueluche par les Extraits de Pancréas désalbuminés

(ANGIOXYL)

Etude de 43 Observations

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

PAR

Jean PEYRET

EXTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. SOREL..... *Président*

ROQUES..... *Assesseurs*

GADRAT.....

LAPORTE....

POULHÈS ... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1950

Jean PEYRET

Le Traitement de la Coqueluche par les Extraits de Pancréas désalbuminés

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (63 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 53)

Jean PEYRET

Le Traitement de la Coqueluche par les Extraits de Pancréas désalbuminés

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (63 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 53)

Jean PEYRET

Le Traitement de la Coqueluche par les Extraits de Pancréas désalbuminés

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (63 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 53)

Jean PEYRET

Le Traitement de la Coqueluche par les Extraits de Pancréas désalbuminés

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1950, in-8° (63 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 53)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548911_0110

Le Traitement de la Coqueluche par les Extraits de Pancréas désalbuminés

(ANGIOXYL)

Etude de 43 Observations

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1950 — N° 53

Le Traitement de la Coqueluche par les Extraits de Pancréas désalbuminés

(ANGIOXYL)

Etude de 43 Observations

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juin 1950

PAR

Jean PEYRET

EXTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. SOREL ..... *Président*

ROQUES ..... *Assesseurs*

GADRAT .....

LAPORTE ....

POULHÈS ... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1950

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE cT DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR. . . . . BRUSTIER.
Doyens honoraires. . . . . GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL MM. MM. MERIEL GARIPUY.
LAFFORGUE CLERMONT RIBAUT.
SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL. R.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne. et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Anatomie pathologique	FABRE (Jacques).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Physiologie	MM. BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGES

Anatomie	MM. POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER.
Botanique	Mme DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.) BAUDOT.
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIER.
Chirurgie	RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.).
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Oto.Rhino-Laryngologie	CLAUX.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie. (Méd.)	BACISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.)	AUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiâtrie	GAYRAL.

Secrétaire de la Faculté, : ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

En témoignage de ma profonde gratitude.

A MA FEMME

AUX MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOREL

Professeur de Clinique Médicale Infantile et de Puériculture.

Il nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette Thèse.

Nous le remercions de l'accueil si bienveillant que nous avons toujours trouvé auprès de lui.

Il nous a inspiré le sujet de ce travail.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROQUES

Professeur de Clinique Médicale,
Officier de la Légion d'honneur.

Nous lui gardons une profonde gratitude pour l'enseignement qu'il nous a prodigué et pour l'extrême bienveillance dont il a toujours fait preuve à notre égard.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur de Thérapeutique à la Faculté,
Médecin des Hôpitaux.

Nous le remercions de l'intérêt qu'il nous a toujours témoigné au cours de nos études. Nous gardons le meilleur souvenir de notre stage d'Externe dans son Service.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPORTE

Professeur Agrégé à la Faculté.

Il a accepté d'être notre juge. Nous le prions d'agréer nos vifs remerciements pour nous avoir ainsi marqué toute sa sympathie.

MONSIEUR LE PROFESSEUR POULHES

Professeur Agrégé d'Anatomie à la Faculté.

Il a été notre Chef de Conférences. Nous lui sommes très reconaissant de son enseignement et de l'honneur qu'il nous fait de juger cette Thèse.

Avant-Propos

Nous remercions notre maître M. le Professeur R. Sorel de toutes les facilités qu'il a bien voulu nous accorder dans son Service de Médecine Infantile de Purpan en vue de l'élaboration de ce travail.

Nous sommes également très reconnaissant à tous ceux qui ont bien voulu nous aider dans ce travail et nous communiquer leurs observations.

Plan du Travail

- Introduction.
- Rôle néfaste et primordial de la quinte coquelucheuse dans l'histoire de la maladie.
- Généralités sur la thérapeutique spasmolytique de la coqueluche.
- Les extraits de pancréas désalbuminé (l'*Angioxyl*).
- Observations :
  1. Celles qui nous ont été communiquées par le Professeur Benedetti.
  2. Celles qui nous sont personnelles ou qui nous ont été communiquées par nos collègues.
- Discussions sur les résultats thérapeutiques obtenus et sur les modes d'application des E. P. D.
- Possibilités d'extension du cadre des indications de ce traitement.
- Conclusion.

Introduction

Parmi les maladies infectieuses de l'enfant et de l'adolescent, la coqueluche se présente sans nul doute comme l'une des plus rebelle et des plus tenace à l'action thérapeutique.

Elle peut être également considérée comme l'une des maladies qui s'est vue opposer les traitements les plus variés, les plus nombreux, et bien souvent les plus originaux. Les résultats sont très variables, les plus brillantes réussites voisinent avec les plus cuisants échecs, maintes fois la coqueluche peut être regardée comme définitivement vaincue, le recul du temps nous apprend assez vite qu'il faut de nouveau déchanter et rechercher de nouvelles méthodes de guérison.

Quoi qu'il en soit, cet arsenal thérapeutique si varié soit-il, comprend deux grands groupes principaux : le premier est riche quant à la variété des produits médicamenteux physiques ou chimiques, c'est le groupe des thérapeutiques symptomatiques, c'est surtout celui des médications spasmolytiques comme la belladonne, le gardénal, la morphine dans certains cas, et aussi les extraits de pancréas désalbuminés dont nous allons essayer dans ce travail d'étudier l'action thérapeutique chez nos petits coquelucheux et d'en rapporter les résultats.

Le deuxième groupe agit, soit sur l'état humoral, soit directement sur le cocco-bacille de Bordet et Gengou, c'est celui des sérums, c'est celui des antibiotiques, c'est avant tout celui qui comprend : la streptomycine.

Car il paraît à peu près certain à l'heure actuelle que la streptomycine nous a fait faire dans le chapitre du traitement de la coqueluche un grand pas en avant. Toutefois, les praticiens ne font pas ou ne peuvent pas faire systématiquement de la streptomycine à tous les coquelucheux qui durant les mois favora-

bles aux épidémies défilent dans leur cabinet de consultation. Sans méconnaître l'indiscutable et fréquente action bienfaisante de cet antibiotique, nous pensons qu'il faille toutefois le réserver aux formes graves, très sévères, celles du nourrisson en particulier, et ne pas administrer sans réflexion ce produit si précieux dont l'on a par trop tendance actuellement à faire un usage immodéré.

Sur le plan pratique, dans la grande majorité des cas, les coqueluches que nous sommes amenés à examiner, sont celles de la seconde enfance et celles du grand enfant. Le maximum de fréquence se situe vers l'âge de 3 à 7 ans. Or, ces malades présentent, la plupart du temps, des coqueluches dites : coqueluches banales ou coqueluches simples. Il s'agit en réalité de formes dans lesquelles, la quinte de toux (si violente soit-elle) constitue le principal symptôme et en général toute la maladie.

Il semble donc qu'une simple thérapeutique symptomatique, supprimant ou faisant diminuer les quintes d'une manière nette et relativement rapide, débarrasserait l'enfant de ce que l'affection comporte de plus pénible.

C'est dans ce but que poursuivent les traitements spasmolytiques, frappant sur le « maître-symptôme » que constitue la quinte de toux, ils cherchent à atteindre toute la maladie. Parmi ces thérapeutiques, à la suite des travaux des services de pédiatrie du Professeur Benedetti à Mexico, nous nous sommes intéressés aux extraits de pancréas présentés dans le commerce sous le nom d'Angioxyl. A notre tour, durant les mois de février, mars, avril et mai 1950, nous avons traité dans le service de notre maître le Professeur Sorel *ou fait traiter en clientèle par certains de nos confrères, plusieurs petits coquelucheux. L'exposé, les résultats et la discussion de ces tentatives fera l'objet de cette thèse.*

PREMIERE PARTIE

I

Rôle néfaste de la Quinte

Différence entre la toux quinteuse de la coqueluche et l'accès de toux banal.

Il n'entre pas dans nos intentions de décrire ici en détail la quinte du coquelucheux. Mais nous trouvons indispensable de souligner le caractère pénible de telles manifestations et d'insister sur le fait que ces secousses bronchiques répétées, fréquentes, parfois de bien longue durée, constituent une source indiscutable de complications de toute nature.

D'ailleurs le mécanisme intime de cette toux convulsive est encore bien mal connu et bien mal déterminé. On ne peut que signaler le rôle primordial de la quinte dans l'apparition d'une foule d'incidents ou d'accidents mécaniques ou infectieux dont certains assombrissent considérablement le pronostic immédiat ou éloigné des malades, avant tout au niveau de l'appareil respiratoire.

La coqueluche en elle-même, n'es pas à proprement parler une affection broncho-pulmonaire ou du moins comme le souligne très justement le Professeur Benedetti, elle ne possède comme infection respiratoire qu'un assez faible pouvoir envahisseur. Ce qui fait sa gravité, ce qui rend périlleux dans certains cas son évolution, ce sont ces manifestations de toux convulsives, ce sont ces quintes, parfois si fréquentes, toujours pénibles, bien souvent effrayantes pour l'entourage et... pour le médecin.

Ce sont ces secousses violentes de tout l'arbre bronchique, ce véritable spasme ascendant de toute la musculature lisse du tractus respiratoire qui épuisent si vite les petits coquelucheux et qui donnent lieu, soit à des essaimages *in situ* ou à distance se traduisant par des processus d'irritation de la muqueuse pouvant constituer l'origine de lésions à type d'emphysème ou de bronchectasie. Ainsi se trouve fragilisé l'arbre aérien qui peut devenir le point de départ de processus bronchique ou pulmonaire à évolution aiguë ou chronique. Nous obtenons alors la coqueluche « maladie du poumon ». C'est la pneumo-coqueluche. Elle est fréquente mais elle n'est pas constante. La question n'est pas de discuter ici s'il s'agit toujours de pneumo-coqueluche ou s'il s'agit de coqueluche compliquée d'une localisation pulmonaire. Cependant il nous faut souligner que l'action d'une thérapeutique spasmolytique se trouve alors dépassée et que l'association des sulfamides et des antibiotiques comme la streptomycine et la pénicilline devient nécessaire pour obtenir la guérison.

Quant aux méfaits de la quinte sur lesquels il nous faudrait encore insister, ce sont les phénomènes d'asphyxie toujours possibles ou ceux d'ordre nerveux, fort heureusement plus rares : les crampes musculaires, les spasmes de la glotte, les convulsions, etc...

Tel est donc le rôle néfaste des quintes chez le coquelucheux. Il nous faut cependant distinguer ces quintes de toux avec la toux banale des autres affections pulmonaires ou broncho-pulmonaires.

Cette distinction se fait avec d'autant plus de facilité qu'elle correspond dans chaque cas à un tableau clinique bien différent et à un état physiopathologique bien particulier pour chaque processus.

En effet, la toux simple, ordinaire, banale, isolée ou même sous forme de quinte, expectorante ou non, correspond à un tonus normal ou presque normal du muscle bronchique. Bien au contraire, chez le coquelucheux, il semble que ce tonus soit perturbé et que nous assistions à un spasme important de la musculature lisse, réalisant un bronchospasme ascendant sur

tout l'arbre aérien; qui, récidivant à une fréquence accélérée, finit par nous donner ces tableaux spectaculaires et effrayants d'enfants en proie à ces quintes si particulières et si typiques.

Nous avons donc ici l'indication majeure d'une thérapeutique spasmolytique. Ce spasme supprimé, il est pemis de supposer et d'espérer que la coqueluche, maladie très pénible à supporter pour l'enfant et même pour l'adulte, serait réduite (si l'on peut s'exprimer ainsi) « à sa plus simple expression » et que nous pourrions l'assimiler à une simple bronchite catarrhale.

II

Généralités sur la thérapeutique spasmolytique de la coqueluche

Nous avons vu dans le chapitre précédent que le spasme presque permanent des muscles lisses des bronches donnait à la quinte son caractère si particulier, ainsi qu'à la coqueluche elle-même.

Très nombreuses ont été dans les années précédentes les tentatives de traitement par des produits à action spasmolytique. Dans cette longue liste, nous trouvons des drogues dont l'effet est indiscutable, qui sont et qui seront encore employées longtemps dans le traitement de cette affection. Parmi les derniers venus nous signalons l'extrait pancréatique désalbuminé dont les effets nous ont paru mériter un certain intérêt et qu'à la suite de travaux antérieurs qui en avaient démontré l'action bienfaisante, nous avons essayé chez nos petits malades.

En appliquant des thérapeutiques spasmolytiques, ce n'est pas sur le seul muscle bronchique que nous espérons agir C'est déjà beaucoup, surtout chez un coquelucheux, d'obtenir une sédation importante des quintes; toutefois nous pensons également obtenir peut-être une action sur la musculature de l'estomac qui, irritée au même titre que celle des bronches par

des mucosités dégluties et sensibilisée de même façon (peut-être par une endotoxine de l'H. Pertussis) donne lieu sur le plan clinique à ces vomissements fréquents dont l'action à la longue devient aussi néfaste que celle des quintes.

L'étude de plusieurs observations que nous présentons plus loin, objective bien cette double action spasmolytique et nous montre des enfants qui voient cesser en quelques jours : leurs quintes et leurs vomissements. Le fait d'observer la diminution progressive et rapidement totale de ces vomissements est d'une importance capitale si l'on songe au rôle de la dénutrition que ces vomissements occasionnent et si l'on songe que la plupart du temps ces enfants, et principalement les nourrissons, sont déjà des anorexiques.

Il semble donc qu'une thérapeutique antispasmodique soit la première à être appliquée chez un coquelucheux. Si l'évolution ultérieure de la maladie rend nécessaire l'association de la streptomycine ou de la pénicilline, il ne faut pas manquer d'administrer ces antibiotiques, mais si l'évolution ne le demande pas, il paraît bien inutile d'y recourir. Devant une coqueluche à manifestations uniquement fonctionnelles, il faut savoir se contenter des spasmolytiques, bien souvent cette thérapeutique judicieusement appliquée, et à doses suffisantes, évitera de faire appel aux bactériostatiques.

Il n'entre pas dans le cadre de ce travail d'étudier tous les spasmolytiques : belladonne, droséra, somnifères dérivés de l'urée, bromures, opiacés, etc... Nous ne nous occuperons que de l'extrait de pancréas désalbuminé (*Angioxyl*).

Nous étudierons en premier lieu les diverses propriétés de l'*Angioxyl*, ses indications antérieures et actuelles, ensuite nous signalerons les observations de coquelucheux qui ont été traités par ce produit. Nous discuterons ensuite les résultats obtenus et nous terminerons en indiquant les modalités qui nous paraissent les meilleures pour l'application de cette thérapeutique.

III

L'extrait pancréatique désalbuminé

Frey et Kraut ont publié en 1926 les premiers résultats de leurs expériences sur les propriétés pharmaco-dynamiques de certains extraits tissulaires.

Ils ne s'attachèrent pas tout d'abord spécialement aux extraits de pancréas, mais ils furent les premiers à soupçonner leur rôle antispasmodique, que par la suite, de nombreux auteurs et surtout Payne (1941) se devaient de préciser. Payne, en effet, soutient que les extraits de pancréas désalbuminés possèdent une action sur les muscles lisses qu'il qualifie de « spécifique et puissante ».

En France, c'est en 1928 qu'il nous faut remonter pour voir signaler cette action antispasmodique. Gley et Kisthinios signalent qu'il existe dans le pancréas une substance, qui n'est pas l'insuline et qui présente la possibilité de neutraliser l'action hypertensive de l'adrénaline.

C'est en effet en pathologie cardio-vasculaire que furent appliqués les extraits de pancréas sous le nom d'*Angioxyl*. Après les syndromes d'hypertension artérielle, on essaya l'action de l'*Angioxyl* sur l'angine de poitrine, puis on étendit ses indications aux artérites, aux ulcus gastriques et à la maladie de Basedow.

Les travaux du Professeur Benedetti sur le traitement de la coqueluche par les extraits pancréatiques désinsulinisés nous

ont conduit sur la demande de M. le Professeur Sorel, à faire essayer et utiliser par certains de nos confrères cette nouvelle thérapeutique afin de constater nos résultats et de nous rendre compte de leur analogie avec ceux du Professeur Benedetti.

Nous avons donc fait usage d'*Angioxyl* Roussel, forme commerciale des extraits pancréatiques désalbuminés.

Nous avons traité nos malades par les mêmes techniques que le Professeur Benedetti, nous nous sommes inspirés de sa communication, principalement en ce qui concerne les notions de posologie et la durée des traitements.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS

Nous rapportons ci-dessous plusieurs observations de coqueluche. Les six premiers cas proviennent de l'Hôpital Santo Tomas de Mexico et ont été observés dans le service du Professeur Benedetti. Celui-ci a publié et discuté les résultats de vingt-et-une observations, mais nous ne pouvons en reproduire ici que six, choisies d'ailleurs parmi les plus caractéristiques.

Les observations suivantes proviennent du service de notre Maître M. le Professeur Sorel où nous avons pu suivre personnellement les petits malades et observer leur évolution.

D'autres cas nous ont été communiqués par quelques-uns de nos collègues de Toulouse, à notre demande ils ont bien voulu traiter certains de leurs coquelucheux par l'*Angioxyl* et nous ont communiqué les résultats. Nous en profitons pour les remercier bien vivement du service qu'ils ont bien voulu nous rendre.

Comme le Professeur Benedetti, nous avons administré à nos petits malades des extraits de pancréas par la voie intramusculaire, et par une injection quotidienne.

Les doses d'*Angioxyl* se sont étagées entre 1 et 3 cc. pour 24 heures.

Nous avons attribué une grande importance à la notion d'âge pour la détermination de la posologie, en constatant toutefois que même au-dessous de six mois des doses d'*Angioxyl* de l'ordre de 1 à 2 cc. par jour, étaient bien supportées.

Nos quantités totales administrées n'ont, en général, jamais dépassé 12 à 15 cc.

Enfin, nous avons traité des enfants présentant un tableau typique de coqueluche, si possible en période d'épidémie, et lors des mois les plus favorables : février, mars, avril.

Ces petits malades ont tous été choisis parmi ceux qui nous ont été amenés en présentant déjà de très nombreuses quintes. Plus exactement à la « période d'état » de la phase quinteuse de la maladie. Lors de chaque consultation, comme d'ailleurs le Professeur Benedetti, nous avons essayé d'établir une notion de contage. Nous n'y sommes pas toujours parvenu (du moins d'une façon précise) mais dans presque tous les cas nous avons

pu nous renseigner sur le nombre de quintes présentées par le malade dans 24 heures.

Tous présentaient des quintes typiques, avec le chant du coq, avec une expectoration notable et banale, avec très souvent les vomissements terminaux. Beaucoup présentaient également de légères réactions fébriles, avec un peu d'asthénie et d'anorexie, réalisant parfois un léger syndrome infectieux.

Parmi ces malades, plusieurs avaient déjà reçu une thérapeutique symptomatique qui n'avait amené aucune amélioration sensible.

En résumé : tous les petits malades dont nous rapportons l'observation, ont présenté des tableaux typiques de la coqueluche, très souvent avec une nette notion de contagion, tous ou presque tous ont été vus à la période d'état, en pleine phase quinteuse ils ont tous reçu le même produit, sous la même forme commerciale, suivant les mêmes modalités d'administration. Seule la posologie diffère suivant l'importance du cas et suivant l'âge des malades.

Les six cas suivants ont été communiqués par le Professeur Benedetti.

OBSERVATION N° 1

Petite fille de deux ans. Entrée le 31 mai 1948 dans le service avec le diagnostic de coqueluche.

Vingt à vingt-deux quintes dans 24 heures. Vomit plusieurs fois par jour, tousse depuis dix jours.

Cliniquement : Signes de bronchites discrets.

Radio : R. A. S. sur les champs pulmonaires.

Formule sanguine (31 mai 1948) : P. N. : 32. Lymphocytes : 61. Mono : 7.

Traitement institué le lendemain 1er juillet 1948. Le 4, l'enfant ne vomit plus. Le 8, l'enfant n'a que deux quintes peu violentes; le 10, elle sort : toux intermittente, sans spasme, banale.

OBSERVATION N° 2

Petit garçon de deux ans. Entre le 22 juin 1948 pour coqueluche. Quintes depuis dix jours. Tousse à peu près dix à douze fois par jour.

Examen clinique et radiologique : R. A. S.

Formule sanguine : P. N. : 37. Lymph. : 61. Mono : 2.

Début du traitement le 24 juin. Le 1er juillet : une quinte; le 6 juillet : plus de quinte, l'enfant sort du service.

OBSERVATION N° 3

C... (S.), 15 ans. Entré le 15 novembre 1948. Coqueluche avec quinze quintes par jour. Température. Quintes essentiellement nocturnes, empêchant le sommeil.

Ne vomit pas.

Examen : Nombreux râles sous-crépitants et bronchiques disséminés. Grosse accentuation des hiles et de la trame.

Le lendemain on instaure le traitement par les extraits de pancréas avec pénicilline et sulfamides associées en raison de la localisation pulmonaire. Le 21 novembre, la toux ne gêne plus le malade. Le 23, deux quintes par jour. Le 30, le malade sort, il ne tousse plus depuis deux jours.

OBSERVATION N° 4

Petite fille de un an, entrée le 7 décembre 1948.

Diagnostic : coqueluche. Sa sœur, de deux ans, présente également une coqueluche et va recevoir le même traitement.

Cette enfant tousse depuis cinq jours. Vingt à vingt-cinq quintes par jour. Vomissements à la fin de chaque quinte.

L'examen clinique et radiologique est négatif.

Le 10, l'enfant vomit et tousse peu. Le 14, cinq quintes par jour et plus de vomissements.

Le 17, la malade sort et ne tousse plus depuis deux jours.

OBSERVATION N° 5

Enfant de deux ans. Entré dans le service le 26 novembre 1948 pour coqueluche. Douze quintes par jour, typiques.

Traitement : 3 cc. d'extrait de pancréas par jour durant six jours, voie intra-musculaire.

Le 3 décembre : Trois quintes par jour, peu importantes.

Le 6 décembre : Reprise des quintes, aussi fortes qu'au début, avec signes de bronchite aiguë et râles parenchymateux des deux poumons.

On associe la pénicilline à l'extrait pancréatique.

Le 9 décembre, amélioration très nette.

Le 14, plus de toux spasmodique. Nettoyage pulmonaire.

Le 16, sortie de l'enfant. Guérison.

OBSERVATION N° 6

Enfant de 20 mois. Entré le 15 décembre 1948. Coqueluche avec bronchite aiguë.

Douze à quinze quintes par jour et nombreux vomissements.

Le 16, thérapeutique par l'extrait de pancréas désalbuminé. Le 23, l'enfant ne vomit plus et ne présente qu'une quinte par jour; par contre, persistance des signes pulmonaires durant douze à quinze jours.

Ci-dessus nous n'avons pu rapporter que six observations sur des vingt-et-une qui ont été publiées par le Professeur Benedetti. Cependant, nous tenons à en schématiser les résultats dans le tableau suivant :

OBSERVATIONS	AGE	QUANTITÉ D'E. P. D.	RÉDUCTION DE LA TOUX DANS LA SEMAINE
N° 1	2 ans	11 cc.	90 %
N° 2	2 ans	16 cc.	90 %
N° 3	15 ans	17 cc.	86 %
N° 4	1 an	21 cc.	75 %
N° 5	2 ans	30 cc.	75 %
N° 6	20 mois	15 cc.	92 %

C'est à la suite des résultats ci-dessus que nous avons à notre tour essayé d'appliquer les extraits de pancréas à nos petits malades. Nous allons maintenant rapporter nos observations. Toutefois, nous avons tenté d'administrer des quantités minima dans les temps les plus courts, afin de mieux pouvoir nous rendre compte de l'effet de cette thérapeutique, et surtout de son effet durable.

Enfin, chaque fois que cela nous a été possible, dans la très grande majorité des cas, nous nous sommes abstenu d'une autre médication et nous n'avons associé les antibiotiques que dans les cas d'extrême nécessité.

OBSERVATION N° 1
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant R..., 6 ans. Entré le 24 janvier 1950 pour coqueluche. Dix quintes par jour.

Examen clinique et radiologique : R. A. S.

Formule sanguine : P. N., 29. Lymph., 62. Mono, 6. Moyen Mono, 2.

Cuti-réaction : Négative.

Traitement : 2 cc. d'ANGIOXYL « faible » par jour, voie intramusculaire.

Le 26 janvier 1950 : Trois quintes par jour. Arrêt du traitement le cinquième jour.

Le 1er février 1950 l'enfant ne présente plus de quinte, un ou deux accès d'une toux banale.

OBSERVATION N °2
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant B... (S.). Cinq mois et demi. Coqueluche. Douze quintes par jour.

Examen clinique et radiologique : Négatif.

Formule sanguine : P. N., 32. Lymph., 60. Mono, 8.

Traitement : 2 cc. d'ANGIOXYL « faible » par jour.

Voie intra-musculaire. Arrêt du traitement au sixième jour. Quantité totale administrée : 12 cc.

L'enfant ne tousse plus, il présente un excellent état général. Deux quintes dans 24 heures.

L'évolution ultérieure ne montre aucune reprise des quintes et l'enfant sort du service.

OBSERVATION N° 3
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant A..., 2 ans.

Se présente à la consultation en raison de très nombreuses quintes, à prédominance nocturne, avec vomissements très fréquents et réaction fébrile peu élevée mais indiscutable.

On retrouve une notion de contagion (cousin coquelucheux, en évolution). Les quintes sont typiques de la coqueluche. L'enfant présente le chant du coq, ces manifestations de toux spasmodiques sont très mal supportées par le petit malade.

L'examen clinique et radiologique n'objective rien de particulier.

Formule sanguine : P. N., 52. Eosino, 1. Lymph., 38, Mono, 8. Moyen mono, 1.

Traitement : 2 cc. d'ANGIOXYL par jour, voie intra-musculaire.

O nassocie la pénicilline durant trois jours en raison de la température. Le cinquième jour, arrêt du traitement par l'ANGIOXYL (dose totale : 10 cc.).

Les effets sont très moyens, l'enfant ne présente pratiquement d'amélioration notable. La sédation obtenue n'est ni importante ni durable.

OBSERVATION N° 4
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant M... (Claudine), 18 mois. Coqueluche.

Tousse depuis huit jours. Nous assistons à une quinte, elle est typique, avec le chant du coq, elle s'accompagne d'un vomissement glaireux terminal.

L'interrogatoire de l'entourage nous apprend que la petite malade présente environ quinze quintes par jour.

Examen clinique et radiologique : Négatif. Etat général excellent.

Traitement : ANGIOXYL 2 cc. par jour, voie intra-musculaire, durant cinq jours, soit 10 cc. en tout.

A la fin du traitement l'enfant présente environ huit à dix quintes par jour. L'effet du traitement a été très moyen.

OBSERVATION N° 5
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant C..., 4 ans et demi. Vue à la consultation le 16 février 1950. Présente de très nombreuses quintes, longues, pénibles, avec reprise sifflante, vomissements. Ces manifestations se répètent cinq à six fois dans une nuit et quatre à cinq fois par jour. Il y a six jours que l'enfant présente ce tableau.

Examen clinique et radiologique : Négatif.

Formule sanguine : P. N., 45. Lymph., 51. Monocyte, 4.

Traitement : ANGIOXYL, 3 cc. par jour, voie intra-musculaire. durant cinq jours. Soit 15 cc. en tout.

L'enfant se représente à la consultation le 24 février 1950. L'amélioration paraît faible. On continue le traitement deux jours de plus, soit 6 cc. en plus de la dose initiale.

On revoit l'enfant le 3 mars 1950. Une quinte par jour et un excellent état général. L'examen radiologique est toujours négatif. Il n'y a pas de reprise de la toux spasmodique.

OBSERVATION N° 6
(Due à l'obligeance du Dr Bénard.)

Enfant C... (B.), 6 ans. Coqueluche. Huit quintes par jour. Trois vomissements par jour en moyenne.

Traitement : 2 cc. d'ANGIOXYL par jour, intra-musculaire. 20 cc. en tout, soit un traitement d'une durée de dix jours.

A la fin du traitement, l'enfant ne présente plus de quintes et plus de vomissements.

L'évolution, dans les jours suivants, ne permet d'observer qu'une légère toux, d'apparence absolument banale.

OBSERVATION N° 7
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant M... (Camille), 4 ans. Entrée le 28 février 1950 dans le service avec une coqueluche, en évolution depuis deux à trois semaines, d'allure sévère.

Vingt à vingt-cinq quintes par jour. Nombreux vomissements. Quintes excessivement pénibles, s'accompagnant de cyanose et étant très mal supportées par la petite malade.

L'état général ne paraît pas atteint. L'auscultation ne montre que de très discrets râles de bronchite. Légère réaction fébrile. Examen radiologique négatif.

Formule sanguine : P. N., 40. Eosino, 2. Lymph., 50. Mono, 8.

Traitement : ANGIOXYL, 3 cc. par voie intra-musculaire durant cinq jours, soit 15 cc.

Résultats : Diminution considérable des quintes en cinq jours,

l'enfant ne présente plus que deux à trois quintes par 24 heures. Par contre, ces quintes n'ont pas diminué d'intensité, elles ont diminué considérablement de fréquence, mais à peu de chose près sont aussi pénibles à supporter. La température retombe et se maintient à 37°.

L'évolution ultérieure ne marque pas de reprise.

OBSERVATION N° 8
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant M... (Henri), 16 mois. Entré le 1er mars 1950 pour coqueluche. Présente des quintes depuis trois semaines environ. Quinze quintes par jour, cinq à six vomissements. Les quintes sont typiques, avec un chant du coq caractéristique.

Examen clinique et radiologique : Rien de particulier.

Cuti-réaction : Négative.

Formule sanguine : P. N., 45. Lymph., 44. Mono, 10. Moyen mono, 1.

Traitement : 2 cc. d'ANGIOXYL, voie intra-musculaire, par jour.

Durée du traitement : Cinq jours, soit 10 cc. au total.

Amélioration notable, l'enfant ne présente, au bout de cinq à six jours, que trois à quatre quintes quotidiennes, moins intenses.

Evolution ultérieure : R. A. S.

OBSERVATION N° 9
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant L... (Patrick), 18 mois. Entre dans le service le 1er mars 1950. Coqueluche. Son frère a déjà une coqueluche en évolution et on décide d'hospitaliser l'enfant afin de le soustraire à la possibilité d'une contagion dans son milieu familial.

Quinze quintes par jour, d'allure absolument typique.

L'examen clinique et radiologique : R. A. S.

Cuti-réaction : Négative.

Formule sanguine : P. N., 26. Eosino, 4. Lymph., 67. Mono, 2. Moyen mono, 1.

Traitement : ANGIOXYL, 2 cc. par jour, durant cinq jours, voie intra-musculaire, soit 10 cc.

L'enfant présente, au bout de sept à huit jours, huit quintes environ dans 24 heures. Résultat : Assez moyen.

Toutefois l'évolution ultérieure n'indique aucune aggravation.

OBSERVATION N° 10
(Communiquée par le Dr Bénard et le Dr Armengaud.)

Enfant C..., 6 ans.

Coqueluche grave.

Trente-cinq quintes par jour.

Examen clinique et radiologique : Rien de bien particulier, mais l'état général est mauvais.

Traitement : ANGIOXYL, 3 cc. par jour.

Le résultat est excessivement brillant. En quatre jours, le nombre de quintes est tombé à trois ou quatre dans 24 heures.

Le sixième jour : Apparition d'un syndrome broncho-neumique grave qui nécessite un traitement par la streptomycine et qui guérit en un mois et demi.

Dans cette observation, l'ANGIOXYL a joué le rôle d'une thérapeutique symptomatique très active mais n'a pu empêcher la localisation pulmonaire.

OBSERVATION N° 11
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant L..., 2 ans et demi. Coqueluche en pleine évolution. Quintes depuis deux semaines.

Vingt-deux quintes par jour et cinq vomissements.

Traitement : ANGIOXYL « simple », 2 cc. par jour, voie intramusculaire.

Durée du traitement : Dix jours, soit 20 cc. d'ANGIOXYL au total.

Résultat : Après dix jours de traitement, l'enfant ne présente que six quintes par jour et n'a plus de vomissements. L'état général est excellent. Les quintes paraissent un peu moins intenses.

OBSERVATION N° 12
(Communiquée par le Dr Bénard.)

Il s'agit de deux frères, les enfants S..., âgés respectivement de 18 mois et de 3 ans.

Les deux frères présentent une coqueluche.

1° L'enfant de 18 mais : Douze quintes par jour.

Traitement : 2 cc. d'ANGIOXYL quotidiens par voie intra-musculaire.

Durée du traitement : Huit jours, soit 16 cc. au total.

Résultat : Le dixième jour, cet enfant présente onze quintes quotidiennes. Résultat nul.

2° L'enfant de 3 ans : Onze à douze quintes quotidiennes avant le traitement.

Traitement : Analogue au précédent, même posologie, même durée

Résultat : Analogue au précédent, c'est-à-dire à peu près nul.

Les deux cas précédents ont nécessité l'administration de streptomycine sans d'ailleurs amener d'amélioration notable.

OBSERVATION N° 13
(Communiquée par le Dr Butel.)

Enfant B.., 9 mois. Vue en clientèle.

Diagnostic : Coqueluche. Dix-huit à vingt quintes par jour.

L'examen clinique : R. A. S.

Traitement : ANGIOXYL « fort », 3 cc. par jour.

Après trois jours de traitement : Treize quintes dans 24 heures.
Après huit jours de traitement : Trois quintes dans 24 heures.
On arrête le traitement. L'évolution ultérieure ne montre rien de particulier, ni de reprise des quintes, ni de complications pulmonaires.

OBSERVATION N° 14
(Communiquée par le Dr Butel.)

Il s'agit d'un jeune homme, le jeune R..., 19 ans.
Coqueluche.
Vingt quintes par jour, très pénibles, émétisantes.
Examen clinique et radiologique: Négatif.
Traitement : ANGIOXYL « faible », 8 cc. les trois premiers jours et 12 cc. les trois derniers jours, soit un traitement de six jours et une quantité totale d'ANGIOXYL administrée de 20 cc.
Résultat : En six jours, la fréquence des quintes est tombée à deux par jour.
Evolution ultérieure : R. A. S.

OBSERVATION N° 15
(Communiquée par le Dr Butel.)

Enfant B..., 4 ans. Vient consulter le 10 mars 1950 pour des quintes de toux assez fréquentes, accompagnées de vomissements, sans prédominance nocturne bien nette.
Coqueluche légère.
Huit à neuf quintes par jour, absolument typiques, pénibles à supporter, accompagnées de trois à quatre vomissements.
L'examen clinique ne révèle rien en dehors des signes fonctionnels ci-dessus.
Traitement : ANGIOXYL « fort », 4 cc. par jour, voie intra-musculaire, en deux injections, une le matin, une le soir.
Le 13 mars 1950 : L'enfant ne tousse plus, ne vomit plus, l'évolution ultérieure ne marque aucune reprise.

OBSERVATION N° 16
(Service du Pr R. Sorel.)

Enfant B... (André), 6 mois.
Entré dans le service le 1er avril 1950 pour une coqueluche sévère.
Vingt-trois quintes par jour, typiques, certaines véritablement effrayantes, dix à douze vomissements par jour.
Examen clinique et radiologique : Négatif.
Formule sanguine : P. N., 32. Lympho., 58. Eosino, 2. Mono, 8.
Cuti-réaction à la tuberculine : Négative.
Traitement : ANGIOXYL « fort », voie intra-musculaire, 2 cc. par jour.
Le quatrième jour : L'enfant a donc reçu 8 cc. On note treize

quintes quotidiennes, deux vomissements par jour. L'état général est bon.

On continue l'ANGIOXYL à la même dose durant les trois jours suivants, soit 14 cc. au total. Les quintes tombent au nombre de dix, l'enfant ne vomit plus. On arrête le traitement.

Pas de résultats notables. On reprend l'ANGIOXYL durant trois jours aux mêmes doses que précédemment, et de nouveau la fréquence diminue et reste basse. Guérison.

OBSERVATION N° 17
(Comuniquée par le Dr SAINT-BÉAT.)

Jean-Claude E..., 6 ans.

Vu en consultation, le 18 février 1950. Apparition des quintes le 16 février 1950.

Vingt à vingt-cinq quintes par 24 heures, d'intensité moyenne, sans vomissement, sans dyspnée.

L'examen clinique et radiologique est négatif. En particulier l'enfant n'est pas fébrile.

Traitement : ANGIOXYL « faible ». Cet enfant a été traité par doses progressives, 2 cc. le premier jour, 3 cc. le deuxième jour, 4 cc. le troisième jour, 5 cc. les quatrième et cinquième jours du traitement.

Les première et deuxième injections intra-musculaires n'ont amené aucun résultat.

A la troisième injection : Dix quintes par 24 heures au lieu d'une vingtaine.

Quatrième et cinquième injections : Deux quintes par jour.

L'enfant a été envoyé à la campagne le 28 février et, depuis, n'a pas été revu.

OBSERVATION N° 18
(Comuniquée par le Dr SAINT-BÉAT.)

Christiane C..., 4 ans.

Examinée le 23 février 1950, pour une toux coquelucheuse à son début. Le 27 février, apparition du chant du coq.

Vingt-cinq à trente quintes par 24 heures, il s'agit de quintes importantes, accompagnées de vomissements et d'une légère polypnée.

Examen clinique : Râles de bronchite disséminés sur les deux poumons. Examen radioscopique : Opacité hilo-phrénique droite, à limite externe très floue s'étendant jusqu'au diaphragme.

L'enfant est un peu fébrile le soir.

Traitement : ANGIOXYL « faible », voie intra-musculaire, à doses progressives : 2 cc. le premier jour, 3 cc. le deuxième jour, 4 cc. le troisième jour, 5 cc. le quatrième jour, 5 cc. le cinquième jour.

Chute brutale des quintes après la troisième injection : Huit à dix quintes à prédominance nocturne.

Après la cinquième piqûre : Deux à trois qunites dans 24 heures, vomissements très rares.

Dix-huit jours après le début de la maladie, l'enfant ne présente plus de quinte, ne vomit plus et ne suit plus aucun traitement.

OBSERVATION N° 19
(Communiquée par le Dr Butel.)

Mme B..., 25 ans.

Coqueluche importante, en évolution depuis environ un mois.

Présente dix-huit à vingt quintes quotidiennes, il s'agit de quintes coquelucheuses absolument typiques, très pénibles à supporter par la malade.

Examen clinique et radiologique : Négatif.

Traitement : ANGIOXYL « fort ».

Cette malade, en raison de son âge, a reçu d'emblée les doses importantes, 8 cc. par voie intra-musculaire, tous les jours, soit 24 cc. pour une durée de traitement de trois jours.

Le sixième jour, on ne note qu'une seule quinte dans 24 heures.

Cependant, le huitième jour, la température monte à 40°, une dyspnée progressive s'installe, l'examen des poumons objective un foyer de condensation aiguë au sommet gauche. Ce syndrome à type broncho-pneumonique nécessite l'administration de streptomycine et de pénicilline durant six jours. Ce traitement amène la guérison totale. L'évolution ultérieure est bonne.

Cette observation est à rapprocher de l'observation précédente, n° 10, elle montre le caractère symptomatique du traitement par l'ANGIOXYL et l'impuissance de celui-ci pour empêcher une localisation pulmonaire.

OBSERVATION N° 20
(Communiquée par le Dr Butel.)

Enfant B..., 14 ans.

Coqueluche.

Présente uniquement des signes fonctionnels : Quinze quintes par jour.

Examen clinique : Négatif, en particulier pas de température et un excellent état général.

Traitement : 4 cc. d'ANGIOXYL « fort » par jour par voie intra-musculaire.

Ce traitement amène une sédation des quintes (quatre à cinq quintes par jour le cinquième jour).

Le sixième jour, arrêt du traitement, mais la fréquence des quintes redevient importante comme au début, un peu moins intense. Le malade n'a pas pu être revu.

OBSERVATION N° 21

Enfant Annette L..., 2 ans et demi. Coqueluche.

Vient consulter, présentant vingt-trois quintes dans 24 heures, avec chant du coq et vomissements.

Traitement : Institué dès le lendemain, 5 cc. d'ANGIOXYL par jour pendant six jours consécutifs.

Huit jours après le début du traitement, lors d'un nouvel examen, on remarque que l'enfant tousse encore d'une manière très intermittente, il s'agit d'une toux banale, mais on ne peut plus parler de quintes caractéristiques de la coqueluche.

Examen clinique : Négatif, évolution ultérieure : R. A. S.

Evolution ultérieure : Au bout de quatre jours, les quintes amorcent une reprise, elles sont beaucoup moins intenses qu'au début, on ne redonne pa de l'ANGIOXYL au malade, mais des suppositoires de chloromycétine.

OBSERVATION N° 22

Thérèse L..., 13 mois.

Sœur de la précédente, a contracté la coqueluche à son contact.

Traitement : 2 cc. d'ANGIOXYL durant trois jours et 3 cc. durant les trois jours suivants.

L'enfant présentait au début du traitement quinze à seize quintes par jour. A la fin du traitement et deux ou trois jours après l'examen, ne montre aucune amélioration. L'effet de la thérapeutique est à peu près nul. A peine peut-on noter que les quintes sont moins violentes mais que l'enfant en présente encore doux à quinze dans 24 heures.

Avant de discuter les observations précédentes, nous rapporterons en terminant les quinze résultats ci-dessous communiqués par le Professeur Benedetti dans sa publication, nous les avons résumés dans le tableau suivant :

Les vingt et un cas publiés par le Professeur Benedetti paraissent tous, à peu de choses près, très favorables.

Pour notre part, nous avons rapporté vingt-deux observations parmi lesquelles nous relevons quinze cas favorables, accompagnés de guérison rapide et durable.

Quatre cas sont douteux, l'effet de l'*Angioxyl* a été indiscutable durant les premiers jours, mais il y a eu chez ces malades soit une reprise de quintes aussi fréquente et aussi intense, soit une localisation pulmonaire ayant nécessité l'association des antibiotiques.

Enfin, nous rapportons ci-dessus trois observations où les résultats sont à peu près nuls et où l'*Angioxyl* n'a même pas ébauché la moindre action thérapeutique efficace.

Dans le chapitre suivant, nous ne discuterons que les résultats obtenus chez nos vingt-deux malades.

DURÉE DES QUINTES	AGE	QUANTITÉ DE E. P. D.	RÉDUCTION DE LA TOUX DANS LA SEMAINE
7 jours	8 mois	13 cc.	50 %
14 »	2 ans	16 cc.	75 %
7 »	15 mois	10 cc.	90 %
30 »	6 ans	10 cc.	85 %
7 »	2 ans	16 cc.	67 %
30 »	22 mois	13 cc.	86 %
14 »	33 mois	12 cc.	91 %
35 »	2 ans	12 cc.	87 %
30 »	6 ans	11 cc.	75 %
5 »	9 ans	8 cc.	85 %
7 »	10 ans	10 cc.	87 %
10 »	16 mois	18 cc.	50 %
8 »	5 ans	16 cc.	75 %
10 »	7 mois	36 cc.	33 %
3 »	10 mois	14 cc.	77 %

TROISIEME PARTIE

COMMENTAIRES

SUR LES

OBSERVATIONS PRÉCÉDENTES

I

Effets thérapeutiques de l'Angioxyl

Il paraît indiscutable que l'administration, à ces malades, d'extraits pancréatiques a provoqué chez eux une action thérapeutique efficace.

Les échecs, il y en a eu même d'à peu près complets, ont été relativement rares. Dans la grosse majorité des cas, le taux d'amélioration et de guérison est élevé et sur ce point, nos observations semblent concorder avec celles de l'hôpital Santo Tomás de Mexico.

A la suite de ces tentatives, il est évident que l'*Angioxyl* agit sur la quinte ou plus exactement sur la fréquence des quintes. Ce fait paraît indéniable.

Ces petits malades voient en six ou huit jours, parfois moins, leur nombre de quintes diminuer considérablement et ne plus réapparaître. Ces enfants, dans la mesure du possible, ont tous été revus après des intervalles d'une durée variable. Dans une grande majorité de cas, nous avons pu observer que leurs quintes n'avaient pas réapparu à leur fréquence primitive et qu'elles avaient fini par disparaître totalement dans un laps de temps relativement rapide.

Il y a donc eu : une action presque immédiate sur la fréquence des quintes, et une action qui s'est révélée durable.

En ce qui concerne les vomissements, l'*Angioxyl* dans la presque totalité des cas, a eu sur eux une action remarquable et durable.

Il peut être également bon de signaler, que même dans les cas où les phénomènes de toux ont pu réapparaître à la fin ou en cours de traitement, il y a eu cependant lors des deux premières injections et parfois lors de la première, un effet sur la

fréquence des quintes de toux, qui, bien qu'éphémère, a pu être observée et a pu réaliser chez le petit malade une sédation courte mais dont l'effet n'a pu être que profitable. De tels cas néanmoins ne constituent pas des résultats satisfaisants.

Il nous faut donc ajouter que l'action nette et relativement rapide de l'*Angioxyl* sur la fréquence des quintes est une action qui paraît constante, même si elle ne se révèle qu'éphémère.

Par contre, il ne nous semble pas que l'action curatrice de l'*Angioxyl* soit aussi nette sur la durée, l'importance, et la sévérité des phénomènes de toux. Ici l'action thérapeutique nous a parue beaucoup moins notable, beaucoup plus vague, et d'une façon générale, si ces enfants toussent moins, leurs quintes conservent à peu de chose près leur caractère primitif. C'est alors bien souvent le même tableau d'efforts pénibles, saccadés, avec cyanose, émission de glaires terminales, etc...

Dans des cas favorables, nous avons pu remarquer cependant que l'intensité des quintes se trouvait modifiée et que ces quintes perdaient vite leur caractère si spectaculaire et bien souvent si effrayant.

De tels faits sont rares et s'il semble fort possible que si l'action de l'*Angioxyl* est idiscutable sur la fréquence, il est loin d'en être de même sur l'intensité et la gravité de la quinte.

Cependant, bien souvent, si les quintes sont restées absolument identiques, les vomissements qui les accompagnent ont diminué. Ces vomissements du coquelucheux nous ont paru rétrocéder très bien à cette thérapeutique spasmolytique.

Quoi qu'il en soit, que l'effet de l'*Angioxyl* soit nul en général sur l'intensité des quintes, il est toutefois très appréciable de ne pouvoir observer de telles manifestations qu'une, deux ou trois fois par jour, au lieu de dix, quinze ou vingt. En dehors du danger, toujours possible, d'asphyxie; les autres complications paraissent alors moins probables ou moins menaçantes. L'avenir immédiat ou même l'avenir éloigné paraissent moins sombres.

LE MANIEMENT DE L'ANGIOXYL EST-IL DANGEREUX ?

Nous avons vu dans le chapitre précédent que les extraits de pancréas désalbuminés possédaient une action thérapeutique sur la coqueluche. Le maniement d'un tel produit, ou plus exactement le maniement de l'*Angioxyl* est-il dangereux ou même simplement délicat ? Il ne le semble pas.

Les premières tentatives du Professeur Benedetti ne nous rapportent aucun incident ou accident. C'est vrai en ce qui concerne l'administration du produit. Nous avons pu injecter chez des enfants de 1 à 3 ans des doses de 3 à 4 cc. d'*Angioxyl* «fort » par jour, sans qu'il en résulte aucune complication.

Au point de vue local, nous n'avons pour notre part jamais observé d'éruption cutanée, d'induration douloureuse ou d'abcès.

Sur le plan général, en dehors de manifestations d'ordre émotionnel, nous n'avons jamais observé de lipothymie, pas de longues crises de tachycardie. L'*Angioxyl* n'exerce en effet chez ces malades aucune action nocive sur l'appareil cardio-vasculaire. Chaque fois que cela nous a été possible, nous avons pu nous rendre compte qu'il ne surgissait aucun incident d'ordre cardiaque, et que la pression artérielle ne se trouvait nullement influencée.

Il est difficile d'affirmer si l'injection est douloureuse ou pas, l'âge des malades n'ayant permis en général qu'un interrogatoire auquel nous n'avons pu accorder un bien grand crédit. Les malades qui étaient en âge de répondre ont trouvé l'injection non douloureuse, mais là aussi le facteur d'interprétation personnelle est trop important pour que nous ayons pu obtenir un avis bien précis et correspondant à la réalité.

II

L'Angioxyl et la localisation pulmonaire

Réflexions sur les Observations N° 10 et N° 19

Nous avons souligné dans le chapitre précédent l'action sédative des extraits de pancréas désalbuminé sur la quinte coqueluchеuse. Nous pouvons considérer ce fait, chez un malade atteint d'une telle affection, comme absolument capital. Cependant, en dépit d'une amélioration fonctionnelle parfois notable, le traitement paraît impuissant contre la localisation viscérale, principalement la localisation ou la complication pulmonaire.

Les extraits de pancréas n'ont d'ailleurs aucune action bactériostatique et bactériolytique. Ce n'est qu'une thérapeutique spasmolytique et cette thérapeutique ne doit être envisagée qu'en tant que produit spasmolytique. Il ne faut pas demander aux extraits de pancréas plus qu'ils ne peuvent faire, ils font déjà beaucoup en faisant rétrocéder la fréquence des quintes, de cette manière ils frappent très nettement l'évolution de la maladie.

Toutefois, si l'on considère deux observations parmi celles que nous avons rapportées ci-dessus : il s'agit des observations N° 10 et N° 19; on ne manque pas d'y remarquer un fait assez particulier.

Chez ces deux malades, en dépit d'une action thérapeutique brutalement efficace au point de vue fonctionnel, on a vu survenir un syndrome broncho-pneumonique qui a duré longtemps et qui a demandé des doses importantes de streptomycine et de pénicilline pour rétrocéder et pour guérir.

Ces enfants auraient-ils tout de même présenté de telles complications, il est permis de le croire puisque l'action du produit est théoriquement nulle sur les germes en cause.

Il y a lieu de penser plutôt, qu'il s'agit très certainement dans ces cas de phénomènes bronchoplégiques sans nul doute très fortement favorisés et même apparus grâce à cette thérapeutique spasmolytique.

L'*Angioxyl* permet de lever le spasme bronchique, c'est possible, c'est même à peu près certain dans la grosse majorité des cas. Mais ce que nous ignorons c'est la façon exacte dont la fibre lisse des bronches se comporte en réalité. Son spasme cède-t-il vite à l'administration d'*Angioxyl* ? La fibre lisse conserve-t-elle ou plutôt récupère-t-elle assez vite son jeu physiologique normal après la fin ou même en cours de traitement?

N'y aurait-il pas lieu de penser, au contraire, qu'en raison de doses trop fortes d'emblée, ou (ce qui est imprévisible) en raison d'une extrême sensibilité des fibres lisses, pourrait s'établir une sorte de paresse de tout le système musculo-bronchique.

Il est alors logique d'envisager que le brassage des mucosités dans la lumière des bronches ne se fait pas, ou ne peut se faire convenablement. Rien n'empêche alors la stagnation de ces mucosités, rien n'empêche leur chute dans les points déclives des voies aériennes où elles ne peuvent être évacuées et où elles restent exposées aux surinfections.

Ainsi, ces manifestations sont à mettre très probablement sur le compte de phénomènes bronchoplégiques et par ces processus, auraient (ce n'est pas absolument certain) favorisé chez ces deux malades une localisation pulmonaire.

Il est également bon de souligner que ces complications pulmonaires sont apparues chez des sujets où l'action thérapeutique spasmolytique avait été très brusque, très nette, et rapide.

A-t-on fait chez ces deux malades de trop fortes doses d'*Angioxyl* ?... Les a-t-on traités trop longtemps ?... S'agit-il d'un facteur de « terrain » rendant ces malades particulièrement sensibles ?... Enfin, le traitement n'y est-il en rien responsable ? Ce sont là des questions difficiles à résoudre mais que nous avons cru bon de signaler. Nous avons émis une opinion, elle ne correspond peut-être pas à la réalité des faits, mais nous avons souligné et nous avons insisté sur ce qui nous a paru le plus probable.

CONDUITE A TENIR

dans le

traitement par l'Angioxyl

Notions pratiques

sur les techniques de traitement

qui nous ont paru les meilleures

Il faut faire des cures courtes.

Il faut obtenir le maximum d'efficacité : donc administrer des doses relativement fortes, dans les temps les plus courts. Le traitement de courte durée paraît indispensable, il est, en effet, évident que si l'on persiste à administrer des extraits de pancréas désalbuminé durant quinze ou vingt jours et au-delà, on en arrive à ne plus reconnaître facilement ce qui constitue la part de l'action thérapeutique et ce qui constitue la part de l'évolution de la coqueluche, celle-ci d'elle-même finit bien à la longue, dans une bonne majorité des cas, par procurer une sédation qui s'avère bien souvent définitive.

Par contre, une remarque du Professeur Benedetti que nous tenons à confirmer, c'est de n'appliquer les extraits de pancréas désalbuminés, que dans les coqueluches en cours d'évolution, lorsque le malade présente des quintes nombreuses et typiques et qu'il vomit.

Ce n'est qu'à cette période qu'il devient possible d'évaluer et de juger convenablement l'efficacité de la thérapeutique. Nous répétons encore que cette efficacité doit être relativement rapide et durable. Ces deux faits : l'action rapide et l'effet durable doivent être exigés pour affirmer que chez tel ou tel coquelucheux, les extraits de pancréas ont donné lieu à des résultats efficaces.

Cela suppose des doses suffisantes d'emblée et si possible, répétées chaque jour, de préférence le matin. L'administration du produit tous les deux ou trois jours n'ayant pas donné aux premiers expérimentateurs des résultats satisfaisants, nous nous sommes abstenu de mettre en pratique cette modalité et nous avons toujours pratiqué des injections quotidiennes en une seule fois.

En ce qui concerne les doses journalières d'*Angioxyl*, pour la détermination de la posologie, il paraît indispensable de se baser sur la notion d'âge, tout en se gardant bien de l'exagérer. Bien souvent, en effet, il nous a été donné d'observer des petits malades de un an, et parfois moins, qui supportaient très bien de fortes doses d'*Angioxyl*. C'est le cas de l'enfant B..., 9 mois, à qui l'on a pu administrer 3 cc. par jour d'*Angioxyl* « fort » durant six jours. Ce cas n'est d'ailleurs pas unique, il

est rare de voir un enfant de moins de un an présenter des signes importants d'intolérance.

Car il semble, en effet, que le produit soit relativement bien mieux toléré par ces jeunes que par le grand enfant ou par l'adulte. Parmi les malades traités par l'*Angioxyl* et qui ont présenté en cours ou au décours du traitement des complications pulmonaires à titre de broncho-pneumonie, par exemple, nous remarquons qu'il s'agit de malades âgés de 10, 15 à 20 ans. C'est le cas de M^me^ B..., 25 ans, qui a présenté une complication pulmonaire ayant nécessité la streptomycine et la pénicilline. Il s'agit peut-être ici d'un processus pulmonaire favorisé par des phénomènes bronchoplégiques car cette malade avait reçu des doses fortes : 8 cc. par jour pendant six jours.

Fort heureusement ce ne sont là que des cas relativement rares, et s'il faut se garder d'administrer de trop fortes doses d'*Angioxyl*, il faut également s'abstenir de tomber dans l'excès contraire.

La posologie qui nous a paru la meilleure et qui a semblé nous donner les résultats les plus favorables, est à très peu de chose près la suivante :

— Un an et moins de un an : 1 cc. par jour d'*Angioxyl*, injection quotidienne jusqu'à concurrence de 8 à 10 cc. Ce qui revient à faire un traitement d'une semaine environ.

— Deux et trois ans : 2 cc. à 3 cc. par jour durant six à sept jours au maximum, soit, au total 12 à 16 cc. d'*Angioxyl*.

— Trois ans et au-delà : 3 à 5 cc. par jour d'*Angioxyl*, et ne dépasser cette dose que chez l'adolescent ou chez l'adulte, présentant des formes sévères.

Il importe peu de faire usage d'*Angioxyl* « fort » ou d'*Angioxyl* « faible ».

Nos résultats, ou les résultats qui nous ont été communiqués par nos confrères, coïncident sur ce point. A savoir : l'effet sur la fréquence des quintes reste le même, il a été possible d'observer de très bons résultats et tout aussi rapides avec de l'*Angioxyl* « faible » aussi bien qu'avec de *l'Angioxyl* « fort », peut-être et encore n'est-ce pas certain. *L'Angioxyl* « fort » permettait de se contenter de doses encore un peu moins fortes et de faire des traitements encore un peu plus courts.

Mais à ce sujet, il faut bien reconnaître que le résultat est bien minime et qu'il importe peu de s'attacher avec une attention particulière à l'une et à l'autre des deux formes.

Nous avons vu qu'il fallait donc faire, en général, des cures courtes à doses fortes. Nous avons également souligné que le jeune enfant supportait bien mieux des quantités importantes que le grand enfant et même que l'adolescent et l'adulte. Nous avons ensuite considéré l'importance de la notion d'âge dans la détermination de la posologie, nous avons examiné les doses quotidiennes et la durée des traitements, enfin nous avons vu que le fait de se servir d'*Angioxyl* « fort » ou d'*Angioxyl* « faible », importait peu.

Il nous reste à étudier le mode d'administration.

Nous l'avons déjà dit : nous n'avons pratiqué que l'injection intra-musculaire profonde, quotidienne, en une seule fois, pratiquée le matin.

L'administration parentérale est évidemment bien souvent, en dépit de son inocuité quasiconstante, fort mal acceptée, non seulement du petit malade, mais avant tout et surtout de l'entourage qui prétend qu'il s'agit là d'une thérapeutique bien spectaculaire et bien ennuyeuse pour une maladie dont il est habituel de dire : « qu'il n'y a rien à faire contre elle, sinon la laisser évoluer ».

Bien souvent pour ces raisons, certains de nos confrères n'ont pu en clientèle, administrer de l'*Angioxyl* à leurs petits coquelucheux, lesquels pourtant présentaient parfois des formes sévères, en pleine phase d'évolution.

Il nous reste évidemment le mode d'administration par voie buccale : c'est le sirop d'*Angioxyl*. Un de nos collègues de Toulouse a pu l'essayer deux fois en clientèle, pour notre part, nous n'avons tenté qu'une fois l'expérience. Peut-être ne l'avons-nous pas essayé plusieurs fois, mais dans les trois cas précédents, ce fut un échec total.

Cependant, il reste vrai que la nécessité de pratiquer par jour, une ou deux injections chez le nourrisson, un jeune enfant ou même un adolescent, constitue une thérapeutique assez pénible, ou plus exactement « ennuyeuse » à supporter. De plus,

c'est une thérapeutique qui s'avère bien souvent difficile à administrer.

Elle ne paraît pas trop à la portée du médecin de campagne qui lors d'une période d'épidémie, par exemple, peut avoir en traitement plusieurs petits foyers de coquelucheux fort éloignés les uns des autres et auxquels il ne lui est pas toujours possible de venir dans une journée pour une ou deux simples injections intra-musculaires.

Il s'agit donc là d'un mode d'administration qui a peut-être pour effet de porter vite et de porter complètement le produit dans le milieu sanguin, mais auquel on peut faire une triple critique : il est assez souvent mal accepté par l'enfant — il est parfois encore plus mal accepté par la famille — il est difficile à réaliser par le praticien ordinaire, principalement par celui de la campagne, en général isolé, réduit à ses propres moyens, et dont les moindres difficultés ne doivent bien souvent être résolues qu'à l'aide d'un sens très aigu de l'opportunité.

Ce mode d'application par voie intra-musculaire paraît donc difficilement réalisable pour beaucoup de médecins. Le sirop d'*Angioxyl* (non destiné en réalité au traitement de la coqueluche) paraît quant à lui inefficace.

Il serait souhaitable qu'une solution soit trouvée à ce problème.

L'*Angioxyl* devrait être susceptible d'administration par voie buccale, en gouttes, à doses très fortes, à concentration maxima. Peut-être est-il également possible de le présenter sous une forme applicable par voie rectale, également à forte concentration.

Quant aux ampoules d'*Angioxyl*, elles sont également susceptibles de servir : soit aux injections par voie intra-musculaire. Ces injections devront être réservées aux coqueluches très sévères, graves, même avec une localisation pulmonaire où l'*Angioxyl* peut être associé sans aucun danger aux antibiotiques habituels, soit d'être administré sous la forme d'aérosols.

Ce procédé d'administration par aérosols constitue à notre avis un mode de traitement facile dans son application, pratiquement anodin, et fort bien accepté par les enfants qui le considèrent en général comme un véritable jeu auquel il leur importe bien peu de venir se livrer.

En appliquant l'*Angioxyl* en aérosols, il devient possible d'associer le cas échéant les injections de streptomycine et de réaliser ainsi dans les coqueluches sévères le traitement qui à l'heure actuelle paraît le meilleur et le plus complet : celui qui associe une thérapeutique spasmolytique active à une thérapeutique bactériostatique et bactériolytique.

Il est donc indispensable de trouver une solution au problème du mode d'application des extraits de pancréas désalbuminé. A notre avis, ce problème s'avère d'autant plus intéressant que le cadre des indications de cette thérapeutique est peut-être susceptible d'être élargi. Ceci constituera le sujet du chapitre suivant.

POSSIBILITÉS D'ÉLARGISSEMENT DU CADRE DES INDICATIONS DES EXTRAITS DE PANCRÉAS

Au cours des chapitres précédents nous avons examiné quelques observations de coqueluches traitées par les extraits de pancréas désalbuminés.

Nous avons pu nous rendre compte que si cette thérapeutique n'était pas destinée à faire disparaître définitivement une maladie si pénible pour nos malades, du moins elle s'avérait capable très souvent d'apporter une sédation très importante et même la guérison.

Cette action bienfaisante mise en évidence chez les petits coquelucheux, il nous a paru logique de songer à l'appliquer sur bien d'autres malades atteints, eux aussi, de manifestations consécutives au spasme bronchique et surtout à ce spasme permanent, de longue durée, si pénible, qui constitue la caractéristique d'une foule de syndromes dans lesquels l'*Angioxyl* ou toute autre forme renfermant des extraits de pancréas désalbuminé serait capable de procurer une nette amélioration et la guérison définitive.

Dans ce travail, nous n'avons pu et nous n'avons voulu nous intéresser qu'à la coqueluche, plus exactement nous nous sommes attachés et nous avons insisté sur le caractère important, pénible, nocif des quintes.

Cependant, la coqueluche ne constitue pas l'unique affection au cours de laquelle peuvent s'observer sur le plan clinique ces manifestations si typiques résultant du broncho-spasme et du tonus perturbé de la fibre lisse.

Il est évident que la coqueluche, en raisonde sa fréquence, en raison de sa durée et du caractère toujours aléatoire de son évolution, se doit d'être mise au premier rang ou du moins parmi les toutes premières places dans les indications d'un traitement antispasmodique par les extraits de pancréas.

Mais il existe bien d'autres affections. Des affections bronchiques pures ou broncho-pulmonaires, à germes multiples, non identifiés d'une façon précise. Ces affections rentrent dans des cadres encore bien mal délimités. Il existe également des processus pathologiques à manifestations bronchiques uniquement fonctionnelles mais qui ne sont que le reflet ou qui ne sont que l'extériorisation clinique de troubles généraux plus profonds, plus complexes, plus vagues, mal connus : ce sont les syndromes asthmatiques.

Or, qu'il s'agisse du premier groupe : celui qui comprend cette foule de pneumopathies aiguës ou chroniques où la note bronchique prédomine; qu'il s'agisse de ces manifestations bronchiques sur un terrain spasmophile constituant les crises d'asthme, dans les deux cas le broncho-spasme existe, dans les deux cas le tonus musculo-bronchique est atteint et ces malades pourraient être justifiables d'une thérapeutique par les extraits de pancréas.

Ceci paraît possible pour l'asthme vrai, il en va certainement de même pour les équivalents : c'est-à-dire pour les syndromes spasmodiques des voies respiratoires supérieures, tels que le coryza spasmodique, la trachéite spasmodique, les crises de suffocations d'origine pharyngée...

Quant au syndrome spasmophilique de l'enfant à type de tétanie , avec hypocalcémie constituant la signature humorale, il comprend lui aussi un important laryngospasme accompagné de convulsions, des signes de Chvostek et de Trousseau, etc...

Il serait peut-être utile également dans ces cas-là de pouvoir associer les extraits de pancréas désalbuminé à la vitamine D2 et aux ultra-violets.

Nous voyons donc, qu'en dehors de la coqueluche, il existe un nombre considérable de maladies susceptibles de se voir opposer cette thérapeutique. Nous n'avons pas eu le temps de l'appliquer aux petits spasmophiles, aux asthmatiques, et à certaines bronchites chroniques. Nous ne nous sommes attaché qu'au traitement de la coqueluche, en regrettant cependant de n'avoir pu réunir que les quelques observations précédentes. Nous restons toutefois persuadés que le cadre des indications peut être élargi et que les propriétés spasmolytiques de ce traitement peuvent être encore améliorées et qu'elles peuvent un jour constituer une thérapeutique très activ et efficace .

CONCLUSION

Le Professeur Benedetti, concluant sa communication sur une note très optimiste, qualifie de « surprenants » les effets des extraits de pancréas sur les accès tussigènes de la coqueluche. Ses conclusions portent sur 21 cas, les nôtres portent sur 22. Sans être aussi catégorique, nous sommes toutefois persuadé que ce mode de traitement à base d'extraits tissulaires pancréatiques constitue une excellente thérapeutique spasmolytique. Elle nous a permis d'obtenir, à nous et à plusieurs de nos confrères, des résultats nets et durables.

Mais il ne s'agit ici que d'une thérapeutique fonctionnelle possédant sans nul doute de puissants effets sur le bronchospasme.

Cet effet spasmolytique serait d'un caractère additif (Benedetti) c'est-à-dire que grâce aux injections intra-musculaires répétées et quotidiennes, la fibre lisse devient tous les jours plus réfractaire au spasme. Ce fait paraît juste et se trouve confirmé par plusieurs de nos observations où nous pouvons remarquer que certains malades n'ont vu rétrocéder leurs quintes, qu'après la quatrième ou même la cinquième injection. Il nous faut signaler que l'effet thérapeutique apparut brusquement à cette période alors qu'il était nul après les première, deuxième et troisième injections. Il en va très probablement de même en ce qui concerne la fibre lisse de l'estomac. Toutefois, contre les vomissements, il semble que l'action des extraits de pancréas soit plus rapide. En effet, l'étude de la plupart des observations nous montre que l'effet du traitement sur les vomissements précède toujours les premiers signes de sédation des quintes.

Quels que soient les processus physio-pathologiques mis en jeu, ce qui reste indiscutable, c'est l'action très active des extraits tissulaires sur la musculature lisse des bronches et de l'estomac, et par suite son effet sur la coqueluche.

Quant à l'*Angioxyl*, il constitue à notre avis une préparation à base d'extraits pancréatiques sans danger dans son application, et qui nous a permis de guérir un bon nombre de petits malades. Or, nous n'avons fait usage dans l'application de nos traitements que de cette forme commerciale d'extraits de pancréas destinée en réalité, préparée et présentée en vue d'une thérapeutique cardio-vasculaire. Nous n'avons donc pas pu dis-

poser d'une forme préparée spécialement pour la coqueluche, il ne s'agissait que d'une tentative.

Terminons en soulignant que cette tentative s'est révélée efficace et que les extraits pancréatiques désalbuminés constituent très certainement une thérapeutique nécessitant des études encore plus approfondies. Ce mode de traitement n'est point à négliger dans la lutte contre la coqueluche. Bien au contraire, elle doit nous donner dans peu de temps des résultats très satisfaisants.

Le Président,
SOREL.

Vu : *Le Doyen,*
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 6 juin 1950.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

BENEDETTI. — Communication préliminaire sur le traitement de la coqueluche par l'extrait pancréatique désalbuminé.

BLECHMANN. — Maladies des nourrissons et des enfants (Traitement de la coqueluche, p. 560 et suivantes).

BORDET et GENGOU. — *Annales Inst. Past.*, 21, 720, 1907.

CANNON (Eley). — The child in health and disease, p. 177.

CATHALA et BASTIN. — Premiers essais de traitement de la coqueluche en médecine infantile (*Presse Médic.*, fév. 1948).

CHAMPAGNE. — Coqueluche du nourrisson (*Thèse*, Paris, 1944).

DIMITRACOFF. — *Vie médicale*, 10 fév. 1930).

Encyclopédie Médicale. Pédiatrie, tome I, chap. Coqueluche, par SIGUIER.

FDIDA. — Complications de la coqueluche du nourrisson et leur traitement (*Thèse*, Toulouse, 1949).

GLEY et KISTHINIOS. — Communication à la Société de Biologie du 15 décembre 1928 et du 18 avril 1929.

GLEY et KISTHINIOS. — *Presse Médicale* du 2 octobre 1929.

LECLERC. — Le traitement alliacé de la coqueluche (*Presse Médicale*, mars 1948).

LECLERC. — A propos du lierre grimpant dans le traitement de la coqueluche (*Presse Médicale*, mars 1946).

LUST. — Traitement de la coqueluche par la streptomycine (*Bruxelles Médical*, avril 1948).

MARQUEZY, DELARUE, DI MATTÉO. — Les broncho-pneumonies de la coqueluche.

MECHALI. — La materno-hémothérapie de la coqueluche (*Oranie Médicale*, 1947, n° 2).

MECHALI. — La pneumo-coqueluche (*Oranie Médicale*, 1947, n° 2).

PAYNE et MARSHALL. — *Virginia Med. Monthly*, oct. 1941, p. 594.

POLICARD. — Histologie physiologique (appareil respiratoire, pp. 541 et 542).

PROUZET et ESCANDE. — Valeur de la Roentgenthérapie dans le traitement de la coqueluche (*Presse Médicale*, juillet 1948).

RAMON. — *Presse Médicale*, 14 décembre 1929.

RIVET. — Traitement de la coqueluche en avion et par caisson à dépression (*Presse Médicale*, mars 1947).

STREAN et GRANT. — Preparation and properties of H. Pertussis endotoxn, *Canad. M. A. J.*, 43, 528, 1940.

Imprimerie P. JULIA, 2, rue Temponières — Toulouse.